

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tamsulosine EG 0,4 mg tabletten met verlengde afgifte

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,400 mg tamsulosinehydrochloride, overeenkomend met 0,367 mg tamsulosine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte, ronde tabletten zonder breukstreep met een diameter van 9 mm, bedrukt aan één zijde met “T9SL” en “0,4” aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Lagere urinewegsymptomen (LUTS) gerelateerd aan benigne prostaathyperplasie (BPH).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Eén tablet per dag.

Tamsulosine EG kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

De tablet dient in zijn geheel ingeslikt te worden en niet fijngemaakt of gekauwd te worden, omdat hierdoor de verlengde afgifte van de werkzame stof wordt aangetast.

Bij nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig.

Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie ook 4.3 Contra-indicaties).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van tamsulosine bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van tamsulosine bij kinderen.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor tamsulosinehydrochloride, inclusief geneesmiddelgeïnduceerd angio-oedeem, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Orthostatische hypotensie in de anamnese.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals bij andere  $\alpha_1$ -adrenoceptorantagonisten kan bij het gebruik van tamsulosine in individuele gevallen een bloeddrukval optreden; als gevolg hiervan kan in zeldzame gevallen syncope ontstaan. Bij de eerste tekenen van orthostatische hypotensie (duizeligheid, zwakte) moet de patiënt gaan liggen of zitten totdat de symptomen verdwenen zijn.

Voordat therapie met tamsulosine begint, dient de patiënt onderzocht te worden om andere aandoeningen die dezelfde symptomen veroorzaken als benigne prostaathyperplasie uit te sluiten. Digitaal rectaal onderzoek en, indien nodig, bepaling van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) dienen vóór aanvang van de behandeling en periodiek daarna plaats te vinden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min), omdat deze patiënten niet zijn bestudeerd.

Het 'Intraoperative Floppy Iris Syndrome' (IFIS, een variant van het kleinepupilsyndroom) is waargenomen tijdens cataractchirurgie bij een aantal patiënten onder behandeling met tamsulosinehydrochloride, of die daarmee voorheen waren behandeld. IFIS kan het risico op oogcomplicaties tijdens en na de operatie vergroten.

Er zijn anekdotische meldingen dat het staken van het gebruik van tamsulosinehydrochloride 1-2 weken voorafgaand aan de cataractoperatie zinvol is, maar het voordeel van stopzetting van de behandeling werd nog niet vastgesteld. IFIS werd ook gerapporteerd bij patiënten die voor een langere periode voorafgaand aan de cataractoperatie gestopt waren met tamsulosine.

Het instellen van een behandeling met tamsulosinehydrochloride bij patiënten voor wie een cataractoperatie gepland is, wordt niet aanbevolen. Bij het preoperatieve onderzoek, dienen cataractchirurgen en oogheelkundige teams vast te stellen of patiënten die cataractchirurgie moeten ondergaan met tamsulosine worden behandeld of daarmee voorheen waren behandeld, om zich ervan te verzekeren dat de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen om IFIS tijdens de operatie onder controle te houden.

Tamsulosinehydrochloride mag niet gegeven worden in combinatie met sterke CYP3A4-remmers aan patiënten die trage metabolisatie vertonen voor het CYP2D6-fenotype.

Tamsulosinehydrochloride dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met sterke en matige CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Het is mogelijk dat een restant van de tablet in de ontlasting wordt waargenomen.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Er zijn geen interacties waargenomen als tamsulosinehydrochloride gelijktijdig met atenolol, enalapril of theofylline werd gegeven.

Gelijktijdig gebruik van cimetidine veroorzaakt een stijging van de plasmaconcentraties van tamsulosine, terwijl deze dalen met furosemide, maar omdat de concentraties binnen de normale grenzen blijven, is geen aanpassing van de dosering vereist.

Diazepam, propranolol, trichlormethiazide, chloormadinon, amitriptyline, diclofenac, glibenclamide, simvastatine en warfarine veranderen de vrije fractie van tamsulosine in vitro in humaan plasma niet. Ook verandert tamsulosine de vrije fracties van diazepam, propranolol, trichlormethiazide en chloormadinon in vitro niet.

Diclofenac en warfarine kunnen echter de eliminatie van tamsulosine versnellen.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met sterke CYP3A4-remmers kan leiden tot een grotere blootstelling aan tamsulosinehydrochloride. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (een bekende sterke CYP3A4-remmer) leidde tot een stijging van AUC en  $C_{max}$  van tamsulosinehydrochloride met een factor van respectievelijk 2,8 en 2,2.

Tamsulosinehydrochloride mag niet in combinatie met sterke CYP3A4-remmers worden gegeven aan patiënten die een trage metabolisatie vertonen voor het CYP2D6-fenotype.

Tamsulosinehydrochloride dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met sterke en matige CYP3A4-inhibitoren.

Gelijktijdige toediening van tamsulosinehydrochloride met paroxetine, een sterke CYP2D6-remmer, leidde tot een  $C_{max}$  en AUC van tamsulosine die was gestegen met een factor van respectievelijk 1,3 en 1,6. Deze stijgingen worden echter niet als klinisch relevant beschouwd.

Gelijktijdige toediening van andere  $\alpha_1$ -adrenoceptorantagonisten zou kunnen leiden tot hypotensieve effecten.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Tamsulosine EG 0,4 mg tabletten met verlengde afgifte is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Ejaculatiestoornissen werden waargenomen bij klinische korte- en langetermijnstudies met tamsulosine. Het optreden van ejaculatiestoornissen, retrograde ejaculatie en uitblijven van ejaculatie werden gemeld in de postvergunningsfase.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter rekening te houden met de mogelijkheid van het optreden van duizeligheid.

#### 4.8 Bijwerkingen

Systeem/ orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA	Vaak ( $\geq 1/100$ , <1/10)	Soms ( $\geq 1/1000$ , <1/100)	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)	Ze er zelden (<1/10.000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelsel- aandoeningen	Duizeligheid (1,3%)	Hoofdpijn	Syncope		

Oogaandoeningen					Wazig zicht, visuele beperking
Hartaandoeningen		Palpataties			
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Rinitis			Epistaxis
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Constipatie, diarree, misselijkheid, braken			Droge mond
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag, jeuk, urticaria	Angio-oedeem	Stevens-johnsonsyndroom	Erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Ejaculatiestoornissen, waaronder retrograde ejaculatie en uitblijven van ejaculatie			Priapisme	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Asthenie			

Postmarketing is het zich voordoen van een kleinpupilsituatie, bekend als Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS) tijdens cataractchirurgie in verband gebracht met behandeling met tamsulosine (zie rubriek 4.4).

Postmarketingervaring: Naast de bovengenoemde bijwerkingen werden atriale fibrillatie, aritmie, tachycardie en dyspneu gerapporteerd in associatie met het gebruik van tamsulosine. Aangezien deze spontaan gerapporteerde voorvallen gebaseerd zijn op de wereldwijde postmarketingervaring, kunnen de frequentie van de voorvallen en de rol van tamsulosine met betrekking tot de oorzaak ervan niet op een betrouwbare manier worden bepaald.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen

Overdosering met tamsulosinehydrochloride kan mogelijk leiden tot ernstige hypotensieve effecten. Ernstige hypotensieve effecten werden bij diverse graden van overdosering waargenomen.

### Behandeling

In het geval van acute hypotensie optredend na overdosering dient cardiovasculaire ondersteuning te worden gegeven. Wanneer de patiënt gaat liggen, kan de bloeddruk zich herstellen en de hartslag weer normaal worden. Indien dit niet helpt, kunnen volumevergroeters toegediend worden en, indien nodig, vasopressoren worden gebruikt. De nierfunctie moet gecontroleerd worden en algemene ondersteunende maatregelen moeten genomen worden.

Het is onwaarschijnlijk dat dialyse helpt, omdat tamsulosine zeer sterk aan plasma-eiwitten wordt gebonden.

Maatregelen ter vermindering van de absorptie, zoals het opwekken van braken, kunnen worden genomen. Bij grote hoeveelheden kan een maagspoeling gebeuren, en geactiveerde kool en een osmotisch laxans bijv. natriumsulfaat, worden toegediend.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor behandeling van benigne prostaathypertrofie,  $\alpha$ -adrenoceptorantagonisten. ATC-code: G04C A02.

#### *Werkingsmechanisme*

Tamsulosine bindt selectief en competitief aan de postsynaptische  $\alpha_1$ -adrenoceptoren, met name aan subtypes  $\alpha_{1A}$  en  $\alpha_{1D}$ . Dit veroorzaakt een relaxatie van de gladde spieren in de prostaat en de urethra.

#### *Farmacodynamische effecten*

Tamsulosine verhoogt de maximale urinestroomsnelheid. Het verlicht de obstructie door de spanning van glad spierweefsel in de prostaat en urethra te verminderen, waardoor de ledigingsklachten verbeteren. Het verbetert ook de vullingsklachten, waarbij instabiliteit van de blaas een belangrijke rol speelt.

Dit effect op de vullings- en ledigingsklachten wordt behouden gedurende langdurige therapie. Observatiedata geven aan dat door het gebruik van tamsulosine de noodzaak voor operatief ingrijpen of katheterisatie kan worden uitgesteld.

$\alpha_1$ -adrenoceptorantagonisten kunnen via vermindering van de perifere weerstand een bloeddrukdaling veroorzaken. Tijdens klinisch onderzoek met tamsulosine is geen klinisch relevante daling van de bloeddruk waargenomen.

#### *Pediatrische patiënten*

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met verschillende dosisniveaus werd uitgevoerd bij kinderen met een neuropathische blaas. In totaal werden 161 kinderen (met een leeftijd van 2 tot 16 jaar) gerandomiseerd en behandeld met 1 van de 3 dosisniveaus van tamsulosine (laag [0,001 à 0,002 mg/kg], medium [0,002 à 0,004 mg/kg] en hoog [0,004 à 0,008 mg/kg], of placebo. Het primaire eindpunt was het aantal patiënten waarvan het detrusorlekpuntdruk (LPP) tot <40 cm H<sub>2</sub>O verminderde, gebaseerd op twee evaluaties op dezelfde dag. Het secundaire eindpunt was: reële en procentagewijziging tegenover de uitgangswaarde van de detrusorlekpuntdruk, verbetering of stabilisatie van hydronefrose en hydro-ureter en verandering van de urinevolumes verkregen door katheterisatie en het aantal keren dat de patiënt nat was op het moment van de katheterisatie, zoals opgetekend in de katheterisatiedagboeken.

Statistisch werden geen significante verschillen gevonden tussen de placebogroep en één van de 3 tamsulosinedosisgroepen voor zowel het primaire als secundaire eindpunt. Bij geen enkel dosisniveau werd een dosisrespons waargenomen.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### *Absorptie*

Door de formulering met verlengde afgifte wordt een consistente langzame afgifte van tamsulosine gehandhaafd, resulterend in adequate blootstelling met weinig fluctuatie gedurende 24 uren.

Tamsulosine toegediend als tabletten met verlengde afgifte wordt vanuit de darm geabsorbeerd. Van de toegediende dosis wordt naar schatting 57% opgenomen.

De snelheid en mate van absorptie van tamsulosine toegediend als tamsulosinehydrochloridetabletten met verlengde afgifte worden niet beïnvloed door voedsel.

Tamsulosine vertoont lineaire farmacokinetiek.

Na een enkelvoudige dosis tamsulosine zonder voedsel wordt de piekplasmaconcentratie van tamsulosine na 6 uren bereikt (mediane waarde). In 'steady-state', wat wordt bereikt op dag 4 bij herhaalde toediening, wordt de piekplasmaconcentratie van tamsulosine na 4-6 uren bereikt, zowel zonder als met voedsel. De piekplasmaconcentraties nemen toe van ongeveer 6 ng/ml na de eerste dosis tot 11 ng/ml in 'steady-state'.

Ten gevolge van de verlengde afgifte van de tamsulosinetabletten met verlengde afgifte bedraagt de dalconcentratie van tamsulosine in plasma 40% van de piekplasmaconcentratie zowel zonder als met voedsel.

Er bestaat een aanzienlijke variatie in plasmaconcentraties tussen patiënten, zowel na enkelvoudige als herhaalde dosering.

#### *Distributie*

Tamsulosine wordt bij de mens voor ongeveer 99% aan plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume is klein (ongeveer 0,2 l/kg).

#### *Biotransformatie*

Doordat tamsulosine langzaam wordt gemetaboliseerd, ondervindt tamsulosine slechts een gering 'first pass effect'. Tamsulosine bevindt zich voornamelijk als onveranderde werkzame stof in het plasma. Metabolisme vindt plaats in de lever.

Bij ratten werd nauwelijks of geen inductie van microsomale leverenzymen waargenomen door tamsulosine.

Geen van de metabolieten is actiever dan het oorspronkelijke geneesmiddel.

#### *Eliminatie*

Tamsulosine en zijn metabolieten worden voornamelijk in de urine uitgescheiden. De hoeveelheid werkzame stof die onveranderd wordt uitgescheiden, wordt geschat op ongeveer 4-6% van de dosis, toegediend als tamsulosinetabletten met verlengde afgifte.

Na een enkelvoudige dosis van tamsulosine en in 'steady-state' zijn eliminatiehalfwaardetijden van respectievelijk ongeveer 19 en 15 uren gemeten.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxiciteitstudies met enkelvoudige en herhaalde toediening zijn uitgevoerd bij muizen, ratten en honden. Daarnaast zijn reproductiestudies uitgevoerd bij ratten, carcinogeniteitstudies bij muizen en ratten en werd genotoxiciteit bestudeerd in vivo en in vitro.

Het algemene veiligheidsprofiel van tamsulosine, zoals dat gezien wordt na toediening van hoge doseringen, komt overeen met de bekende farmacologische werking van  $\alpha$ -adrenoceptorantagonisten.

Na toediening van zeer hoge doses aan honden werden veranderingen op het ecg waargenomen. Dit effect wordt als niet klinisch relevant beschouwd. Tamsulosine vertoonde geen relevante genotoxische eigenschappen.

Bij vrouwelijke ratten en muizen is een toegenomen incidentie gezien van proliferatieve veranderingen van de mammae. Dit effect, dat alleen voorkomt bij hoge doseringen en waarschijnlijk door hyperprolactinemie gemedieerd wordt, wordt als niet relevant beschouwd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Hypromellose  
Microkristallijne cellulose  
Carbomeer  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Rood ijzeroxide (E172)  
Magnesiumstearaat

*Tabletomhulling:*

Microkristallijne cellulose  
Hypromellose  
Carbomeer  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen met 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 en 200 tabletten.

PVC/Aclar/Al blisterverpakkingen met 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 en 200 tabletten.

OPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen met 10, 18, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 en 200 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Eurogenerics NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PVC/PVDC/Al blisterverpakkingen: BE384745  
PVC/Aclar/Al blisterverpakkingen: BE384736  
OPA/Al/PVC/Al blisterverpakkingen: BE384727

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03/02/2011

**10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

05/2015